

明細書

海藻抽出物およびそれを含むリパーゼ阻害剤

技術分野

[0001] 本発明は海藻抽出物、詳しくは褐藻類の一種であるアスコフィラム ノドサム (Asco phyllum nodsum) の抽出物を有効成分として含有するリパーゼ阻害剤、および肥満および高脂血症の治療・予防用飲食品に関する。

背景技術

[0002] 近年、食生活の欧米化に伴って、栄養過多等の原因により、肥満が増加している。肥満は動脈硬化症の危険因子の一つであり、また、糖尿病や高血圧等とも関連があることから、深刻な社会問題となっている。肥満は身体に脂肪が過剰に蓄積した状態であり、その原因の一つに脂肪の過剰摂取がある。

一般に、カロリーの過剰摂取は貯蔵カロリーを増やすように働き、その結果貯蔵カロリーが体内で増加する。すなわち、食品成分のうち、最もカロリーの高い脂肪の過剰摂取により肥満に至る。そこで、脂肪摂取から肥満に至る経路を阻害することにより、肥満を予防し、あるいは改善することができると考えられる。

食品中の脂肪はそのままの形では腸管から吸収されない。すなわち、脂肪(トリグリセライド)は脾リパーゼにより分解されて脂肪酸と2-モノグリセライドおよびグリセロールとなり、小腸より吸収される。小腸内で、これらは再合成され、血液中に運ばれる。従って、脾リパーゼの活性を阻害することにより脂肪の分解が抑制され、腸管からの脂肪の吸収もまた抑制される。

このようなりパーゼ阻害剤として、海外ではオルリストット(商品名:ゼニカル;ロシュ社)が実際に医薬品として臨床に用いられている(例えば、非特許文献1参照)。

しかし、このものは日本での使用が現在承認されておらず、医薬品のみならず食品としても用いることができないのが現状である。

[0003] リパーゼ阻害物質またはそれを添加した食品は、前記疾患の病状を改善できることから、関連する代謝異常の患者に有用であり、更に日常の食生活に取り入れることにより肥満や高脂血症の予防にも適している。そのため、安全性が高く摂食可能な天

然物として、海藻類(例えば、特許文献1、2、3参照)、ピーマン、かばちや、しめじ、まいたけ、ひじき、他(例えば、特許文献4参照)、シソ科植物(例えば、特許文献5参照)、ホップ(例えば、特許文献6参照)、脱脂米糠(例えば、特許文献7参照)、タマリンド種皮(例えば、特許文献8参照)等由来のリパーゼ阻害物質が、これまでに提案されている。

[0004] 一方、アスコフィラム ノドサム(*Ascophyllum nodsum*)は、褐藻類ヒバマタ目、ヒバマタ科に属する海藻であり、主にノルウェーのリアス式海岸の岩礁地帯に生育している。アスコフィラム ノドサムはアルギン酸を高濃度で含有しているためアルギン酸製造用原料として利用される外、ミネラル、ビタミン類を豊富に含んでいるため、原藻を乾燥し粉末に加工された製品が飼料あるいは肥料・土壤改良剤として広く用いられている。しかし、アスコフィラム ノドサムの抽出物等がリパーゼ活性阻害作用を有することは知られていない。

特許文献1:特開平5-284937号公報

特許文献2:特開平10-203974号公報

特許文献3:特開2000-236846号公報

特許文献4:特開平3-219872号公報

特許文献5:特開平10-262606号公報

特許文献6:特開2001-321166号公報

特許文献7:特開平2001-97880号公報

特許文献8:特開平9-291039号公報

非特許文献1:池田義雄、「海外におけるオルリストット最近の使用状況」、肥満研究、日本肥満学会、平成13年、第7巻、第3号、p. 316-318

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明の目的は、生体内での脂質の消化吸収に関する酵素である脾リパーゼを阻害し、体内脂肪の蓄積を抑えるより活性の強い天然物由来のリパーゼ阻害物質、またはそれを含むリパーゼ阻害剤を提供することである。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、上記課題を解決するために銳意研究を重ねた結果、褐藻類の一種であるアスコフィラム ノドサム(*Ascophyllum nodsum*)の抽出物が強力なリバーゼ阻害作用を有することを見出し、さらにこの抽出物は血漿中トリグリセライドの低下活性作用、すなわち、血漿中のトリグリセライドの量を減少させる作用も併せ持つことを見出した。本発明者らはこれらの知見に基づいてさらに研究をすすめ、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

- (1) アスコフィラム ノドサム(*Ascophyllum nodsum*)の抽出物を有効成分として含有することを特徴とするリバーゼ阻害剤、
- (2) 上記(1)記載の抽出物の精製物を有効成分として含有することを特徴とするリバーゼ阻害剤、
- (3) 飲食品である上記(1)または(2)記載のリバーゼ阻害剤、
- (4) 肥満の治療・予防を目的とする健康食品または特定保健用食品である、上記(3)記載のリバーゼ阻害剤、
- (5) 高脂血症の治療・予防を目的とする健康食品または特定保健用食品である、上記(3)記載のリバーゼ阻害剤、および
- (6) アスコフィラム ノドサム(*Ascophyllum nodsum*)の抽出物を有効成分として含有することを特徴とする血漿トリグリセライド低下活性剤、
- (7) アスコフィラム ノドサムの抽出物を哺乳動物に投与することを特徴とするリバーゼ活性の阻害方法、
- (8) アスコフィラム ノドサムの抽出物を哺乳動物に投与することを特徴とする肥満または高脂血症の治療・予防方法、
- (9) アスコフィラム ノドサムの抽出物を哺乳動物に投与することを特徴とする血漿トリグリセライドの低下方法、
- (10) リバーゼ活性を阻害する医薬または飲食品を製造するためのアスコフィラム ノドサムの抽出物の使用、
- (11) 肥満または高脂血症の治療・予防のための医薬または飲食品を製造するためのアスコフィラム ノドサムの抽出物の使用、および

(12) 血漿トリグリセライドを低下させる医薬または飲食品を製造するためのアスコフィラム ノドサムの抽出物の使用、
に関する。

発明の効果

[0007] 本発明で得られるアスコフィラム ノドサムからの抽出物は、強いリパーゼ阻害作用および血漿トリグリセライド低下活性作用を有するので、前記抽出物を含有するリパーゼ阻害剤またはトリグリセライド低下活性剤は、従来知られている海藻由来のリパーゼ阻害物質等に比べても、より効果的に肥満および高脂血症を治療・予防できる。本発明のリパーゼ阻害剤は、肥満および高脂血症を治療・予防できることから、肥満や高脂血症に関連する代謝異常の患者に有用であり、飲食品、特に健康食品または特定保健用食品として日常の食生活に取り入れることができる。

発明を実施するための最良の形態

[0008] 本発明において、アスコフィラム ノドサム(以下アスコフィラムと略す。)は、そのいずれの組織、部位も用いることができるが、好ましい組織、部位は全藻または葉茎部である。アスコフィラムからの抽出に際し、海から収穫されたアスコフィラムの全藻または葉茎部をそのまま、あるいはそれらを裁断、細断または磨細したもの、またそれらを乾燥したもの、さらに全藻または葉茎部を乾燥後に裁断、細断または粉碎したもの用いることができる。好ましくは生のアスコフィラムの全藻または葉茎部を乾燥し、粉碎したものである。乾燥は、自体公知の方法、例えば風乾、天日乾燥、凍結乾燥等いずれの方法であってもよい。

[0009] 抽出溶剤としては、水または有機溶剤、あるいはそれらの混合液が用いられる。有機溶剤としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、sec-ブタノールもしくはtert-ブタノール等の炭素数1-4の低級アルコール、ジメチルケトン、メチルエチルケトン、アセトンもしくはメチルイソブチルケトン等のケトン類等の極性有機溶剤、または酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチルもしくはジエチルエーテル等の非極性有機溶剤が挙げられる。これら極性有機溶剤と非極性有機溶剤は適宜組み合わせて用いることもできる。

これらの抽出溶剤の内、好ましくは極性有機溶剤または極性有機溶剤と水の混合

液、より好ましくはメタノール、エタノールまたはアセトン、あるいはそれらと水の混合液であり、特に好ましくは、メタノール、エタノールまたはアセトンと水の混合液である。極性有機溶剤と水の混合液の混合割合は、極性有機溶剤の種類により異なるが、通常極性有機溶剤／水が約5／95～100／0(v/v)の範囲内である。例えば、抽出溶剤としてメタノールー水混合液またはエタノールー水混合液を用いる場合、その割合としては約5／95～100／0(v/v)が挙げられ、好ましくは約30／70～70／30(v/v)である。またアセトンー水混合液を用いる場合、その割合としては約5／95～100／0(v/v)が挙げられ、好ましくは約30／70～80／20(v/v)である。これらの割合は、抽出効率、抽出物量および抽出物の酵素阻害活性等を考慮して決められるのが好ましい。

[0010] 本発明において、抽出物を得るための抽出方法に制限はなく、例えば浸漬による抽出、加熱抽出、連続抽出あるいは超臨界抽出等、自体公知の方法を用いることができる。アスコフィラムと抽出溶剤との比率は、特に制限されないが、アスコフィラム乾燥物／溶剤比が約1／100～1／2(w/v)が好ましい範囲であり、約1／10～1／5(w/v)がより好ましい範囲である。具体的には、抽出は、例えばアスコフィラムを乾燥し、粉碎した抽出原料約100gに対して抽出溶剤約200mL～10L、好ましくは約500mL～1Lを用い、静置または緩やかに攪拌しながら行われるのが好ましい。抽出温度は室温から常圧下での溶剤の沸点以下の範囲とするのが作業上便利であり、また抽出時間は抽出温度等によって異なるが、数分から約7日間の範囲であり、約30分～24時間とするのが好ましい。

[0011] 抽出操作終了後、ろ過あるいは遠心分離等自体公知の方法で固形物(抽残)が除かれ、抽出液が得られる。抽出液は自体公知の方法で濃縮され、黒一褐色油状またはペースト状に濃縮された抽出物(以下、単に濃縮物ということもある。)が得られる。また、抽出液または濃縮物は、例えば温熱乾燥、凍結乾燥等自体公知の方法で乾燥することにより、固形の抽出物とすることもできる。抽出液、濃縮物、または濃縮物を水および/または有機溶剤に溶解した溶液は、例えば限外ろ過、吸着樹脂処理、分子クロマトグラフィー、分配クロマトグラフィーあるいは液-液抽出等の方法により精製されてもよい。精製された抽出物は、精製物として本発明に用いることができる。

本発明に係る抽出物は強いリパーゼ阻害作用をすることからリパーゼ阻害剤として有用である。

[0012] 本発明のリパーゼ阻害剤は、上記抽出物または精製物をそのまま、あるいは抽出物または精製物に製薬学的に許容される添加物、あるいは食品素材、食品原料、さらに必要に応じて食品添加物等を適宜混合し、自体公知の方法で液剤、散剤、顆粒剤、錠剤、マイクロカプセル、ソフトカプセルあるいはハードカプセル等の製剤として製造されるのが好ましい。また、飲食品として、固形食品、クリーム状またはジャム状の半流動食品、ゲル状食品、飲料等あらゆる食品形態にすることが可能である。このような飲食品としては、例えば、清涼飲料、コーヒー、紅茶、乳飲料、乳酸菌飲料、ドロップ、キャンディー、チューインガム、チョコレート、グミ、ヨーグルト、アイスクリーム、プリン、水羊羹、ゼリー菓子またはクッキー等が挙げられる。これら各種製剤または飲食品は、糖尿病の治療・予防を目的とする健康食品または特定保健用食品として有用である。

[0013] 上記製剤または飲食品の製造に用いられる添加物、食品素材、食品原料あるいは食品添加物としては、例えば賦形剤(乳糖、コーンスターク、白糖、ブドウ糖、デンプン、結晶セルロース等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム、蔗糖脂肪酸エステル等)、崩壊剤(デンプン、カルメロースナトリウム、炭酸カルシウム等)、結合剤(デンプン糊液、ヒドロキシプロピルセルロース液、アラビアゴム液等)、乳化剤・溶解補助剤(アラビアゴム、ポリソルベート80、ポピドン等)、甘味料(白糖、果糖、単糖液、ハチミツ等)、着色料(食用タール色素、酸化鉄等)、保存料(パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、ソルビン酸等)、増粘剤(ヒドロキシエチルセルロース、ポリエチレングリコール、アルギン酸ナトリウム等)、酸化防止剤(亜硫酸水素ナトリウム、エデト酸ナトリウム、アスコルビン酸等)、安定化剤(チオ硫酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等)、酸味料(レモン果汁等)、調味料(グルタミン酸ナトリウム等)または香料(ハッカ、ストロベリー香料等)などを使用することができる。

[0014] 上記各種製剤または飲食品に対する上記抽出物または精製物の添加量としては、抽出物または精製物に含まれるリパーゼ阻害活性成分の含有量により異なり一様ではないが、抽出物(固形分換算)として、例えば約0.0001～50質量%、好ましくは

約0.001～20質量%、より好ましくは約0.01～10質量%である。

[0015] これら各種製剤または飲食品を経口的に摂取する場合、上記抽出物または精製物の一日あたりの用量は、固体物に換算して、体重1kgに対して、約0.01～1000mg、好ましくは約0.1～500mg、さらには好ましくは約1～300mgの範囲である。この用量を、一日あたり、1回または数回に分けて摂取すると良い。但し、実際の用量は、目的や摂取者の状況(性別、年齢、体重、BMI等)を考慮して決められるべきである。

[0016] 以下に本発明において好ましい実施例について述べるが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

実施例 1

[0017] アスコフィラム乾燥粉末約50.0gを精密に量り、この乾燥粉末に表1の割合のエタノール-水混合液500mLを加え、緩やかに搅拌しながら室温で1時間抽出した。抽出液を遠心管に移し、遠心分離により上澄み液と沈殿物に分け、沈殿物に上記と同じエタノール-水混合液500mLを加え、1回目と同様にして1時間抽出した。抽出液を1回目と同様にして上澄み液と沈殿物に分け、1回目と2回目の上澄み液を合わせて吸引ろ過し、ろ液として計約1Lの抽出液を得た。この抽出液を、ロータリーエバボレーターを用いて減圧下、約60°Cで濃縮し、次に濃縮物を凍結乾燥して黒褐色粉末状の抽出物1～6を得た。収量を表1に示す。

[表1]

抽出物	エタノール-水混合液 [エタノール：水 (v/v)]	収量 (質量%)
1	10 : 90	24.2
2	20 : 80	24.3
3	30 : 70	24.3
4	50 : 50	22.0
5	70 : 30	17.0
6	100 : 0	2.2

実施例 2

[0018] アスコフィラム乾燥粉末約800gに、エタノール-水[50:50(v/v)]混合液8Lを加え、緩やかに搅拌しながら室温で1時間抽出した。抽出液を遠心管に移し、遠心分

離により上澄み液と沈殿物に分け、沈殿物にはエタノール-水混合液8Lを加え、1回目と同様にして1時間抽出した。抽出液を1回目と同様にして上澄み液と沈殿物に分け、1回目と2回目の上澄み液を合わせて吸引ろ過し、ろ液として計約16Lの抽出液を得た。この抽出液を、分画分子量1万の限外ろ過膜(製品名:FB02-VC-FUSO 181;ダイセンメンブレンシステムズ社)を用いて限外ろ過し、濃縮液量が5Lになった時点で水5Lを加えてろ過を続け、濃縮液量が再び5Lになった時点で限外ろ過を終了した。濃縮液はロータリーエバポレーターを用いて減圧下、約60°Cで濃縮し、次に濃縮物を凍結乾燥して黒褐色粉末状の抽出物(抽出物7)約73gを得た。

実施例 3

[0019] トリオレインを基質として、実施例2で得た抽出物7のリパーゼ阻害活性を測定した。

1)リパーゼ阻害活性の測定

抽出物7をそれぞれ5、10、50、100、500 μg/mL含む試料溶液1mL、1mg/mLのリパーゼ(TypeII;シグマ社)溶液(pH7.4)1mL、マッキルベイン緩衝液(pH7.4)7mL、アラビアガム100mg、トリオレイン(和光純薬工業製)1.0mgを混和し、約37°Cで1時間振とう後、エタノール20mLを加えて反応を停止し、反応液を得た。対照区1は、リパーゼ溶液の代わりにマッキルベイン緩衝液(pH7.4)1mLを加え、対照区2は、試料溶液の代わりにマッキルベイン緩衝液(pH7.4)1mLを加えた。反応液にフェノールフタレン溶液を数滴加え、0.05N NaOHで滴定し、次式によりリパーゼ阻害率を算出した。

$$\text{リパーゼ阻害率(%)} = (C-S) / (C-B) \times 100$$

S:被験試料区の滴定量(mL)

B:対照区1の滴定量(mL)

C:対照区2の滴定量(mL)

[0020] 抽出物のリパーゼ阻害率を測定した結果を表2に示す。

[表2]

抽出物7濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	リパーゼ阻害率 (%)
5	9. 2
10	15. 4
50	67. 7
100	80. 0
500	90. 8

この結果から求めた実施例2の抽出物7のリパーゼ活性を50%阻害するときの濃度(IC_{50})は、約29 $\mu\text{g/mL}$ であった。

実施例 4

[0021] 各種海藻の乾燥粉末約50. 0gを精密に量り、該乾燥粉末にそれぞれエタノールー水[30:70(v/v)]混合液500mLを加え、緩やかに攪拌しながら室温で1時間抽出した。抽出液を遠心管に移し、遠心分離により上澄み液と沈殿物に分け、沈殿物にエタノールー水[30:70(v/v)]混合液500mLを加え、1回目と同様にして1時間抽出した。抽出液を1回目と同様にして上澄み液と沈殿物に分け、1回目と2回目の上澄み液を合わせて吸引ろ過し、ろ液として計約1Lの抽出液を得た。この抽出液を、ロータリーエバポレーターを用いて減圧下、約60°Cで濃縮し、次に濃縮物を凍結乾燥して粉末状の抽出物(抽出物8、比較例1~8)を得た。

[0022] これら抽出物のリパーゼ阻害活性を、前記実施例3に準じて測定した。試料溶液の濃度は100 $\mu\text{g/mL}$ 、1000 $\mu\text{g/mL}$ の2点とした。結果は表3に阻害率(%)で示す。

[表3]

	海藻の種類	リパーゼ阻害率 (%)	
		100 μg/mL	1000 μg/mL
抽出物 8	アスコフィラム (褐藻)	40.6	96.9
比較例 1	アナアオサ (緑藻)	0	0
比較例 2	モヅク (褐藻)	0	0
比較例 3	コンブ (褐藻)	0	34.3
比較例 4	アラメ (褐藻)	7.2	25.0
比較例 5	ワカメ (褐藻)	4.5	20.0
比較例 6	ホンダワラ (褐藻)	5.8	27.1
比較例 7	ヒジキ (褐藻)	0	0
比較例 8	ヒラクサ (紅藻)	0	0

表3から、アスコフィラムの抽出物は他の海藻類に比べて強いリパーゼ阻害活性を有し、しかも低濃度でもその活性が発現することが分かった。

実施例 5

[0023] 前記実施例2で得た抽出物7を試料として、マウスへの油の単回投与試験を行った。

1) 血中トリグリセライド低下活性の測定

一晩絶食した7週齢のddYマウスを対照群、試料投与群それぞれ8匹ずつ用いた。マウスの尾静脈からヘパリン入り採血管に約50 μL採血した。採血後、対照群にはオリーブ油と生理食塩水のエマルジョンを、オリーブ油5g/体重kg/6mLになるよう調製したものを、胃ゾンデを用いて経口投与した。試料投与群にはオリーブ油と生理食塩水に溶解した試料溶液とのエマルジョンを、オリーブ油として5g/体重kg/6mL、試料として抽出物7を100mg/体重kg/6mLまたは500mg/体重kg/6mLになるよう混合・調製したものを、それぞれ胃ゾンデを用いて経口投与した。投与後、1、2、3、4および5時間後に約50 μL採血した。採血した血は遠心分離で血漿画分を分画して、分析に供するまで-40°Cで保存した。

[0024] 血漿トリグリセライド量は、GPO・DASO法による測定キット(トリグリセライドE-テストワコー;和光純薬工業製)を用いて測定した。血漿トリグリセライド量の経時変化を表4に示す。

[表4]

経時時間 (時間)	血漿トリグリセライド量 (mg/100 mL) (数値は平均値±標準偏差)		
	対照群	抽出物7投与群	
		100 mg/体重 kg	500 mg/体重 kg
0	336±103	258±62	267±87
1	550±147	514±76	255±81**
2	1000±284	781±189	358±126**
3	1062±300	747±215*	265±83**
4	78±417	652±229	180±59**
5	451±356	413±264	147±26*

** 対照群に対して危険率 1 %で有意差あり。

* 対照群に対して危険率 5 %で有意差あり。

アスコフィラムの抽出物は、対照群と比較して、投与1～5時間後の血漿トリグリセライド量の上昇を有意に抑制することが分かった。

実施例 6

[0025] 乳糖50質量部、コーンスターク38質量部、ストロベリー香料1質量部及び庶糖脂肪酸エステル1質量部に、実施例2の抽出物7を10質量部加えて混合後、打錠機を用いて打錠し、サプリメントを作製した。

実施例 7

[0026] 表5に示す配合の飲料溶液を約65°Cで10分間加熱処理し、室温まで冷却した後滅菌容器に無菌的に充填し、ハチミツレモン飲料を作製した。

[表5]

成分	配合量 (質量%)
果糖ブドウ糖液糖	11
レモン果汁	3
蜂蜜	1
香料	0.1
酸味料	0.1
ビタミンC	0.02
色素	0.01
実施例2の抽出物7	1.00
水	84.77
合計	100

実施例8

[0027] 以下の手順でオレンジゼリーを作製した。

- (1) 粉ゼラチン15gを約45mLの水に入れ、ふやかしておく。
- (2) 鍋にオレンジジュース(果汁100%)750mL、グラニュー糖90gを入れ煮立たせる。グラニュー糖が溶けたら火を止め、実施例2の抽出物7約7gと(1)を加えてよく溶かす。
- (3) 鍋底を氷水に当て、混ぜながらトロミが付くまで冷まし、内側を湿らせたゼリー型に流し込み、冷やして固める。

産業上の利用可能性

[0028] 本発明で得られるアスコフィラム ノドサムからの抽出物は、強いリパーゼ阻害作用および血漿トリグリセライド低下活性作用を有するので、アスコフィラム ノドサムからの抽出物を含有するリパーゼ阻害剤は、従来知られている海藻由来のリパーゼ阻害物質に比べても、より効果的な肥満および高脂血症の治療・予防に利用できる。また上記抽出物を含有する飲食品は肥満および高脂血症の治療・予防用の健康食品または特定保健用食品として有用である。

請求の範囲

- [1] アスコフィラム ノドサム(*Ascophyllum nodsum*)の抽出物を有効成分として含有することを特徴とするリパーゼ阻害剤。
- [2] 請求の範囲第1項記載の抽出物の精製物を有効成分として含有することを特徴とするリパーゼ阻害剤。
- [3] 飲食品である請求の範囲第1項または第2項記載のリパーゼ阻害剤。
- [4] 肥満の治療・予防を目的とする健康食品または特定保健用食品である、請求の範囲第3項記載のリパーゼ阻害剤。
- [5] 高脂血症の治療・予防を目的とする健康食品または特定保健用食品である、請求の範囲第3項記載のリパーゼ阻害剤。
- [6] アスコフィラム ノドサム(*Ascophyllum nodsum*)の抽出物を有効成分として含有することを特徴とする血漿トリグリセライド低下活性剤。
- [7] アスコフィラム ノドサムの抽出物を哺乳動物に投与することを特徴とするリパーゼ活性の阻害方法。
- [8] アスコフィラム ノドサムの抽出物を哺乳動物に投与することを特徴とする肥満または高脂血症の治療・予防方法。
- [9] アスコフィラム ノドサムの抽出物を哺乳動物に投与することを特徴とする血漿トリグリセライドの低下方法。
- [10] リパーゼ活性を阻害する医薬または飲食品を製造するためのアスコフィラム ノドサムの抽出物の使用。
- [11] 肥満または高脂血症の治療・予防のための医薬または飲食品を製造するためのアスコフィラム ノドサムの抽出物の使用。
- [12] 血漿トリグリセライドを低下させる医薬または飲食品を製造するためのアスコフィラム ノドサムの抽出物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/018369A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61K35/80, A61P3/04, 3/06, 43/00, A23L1/30, 2/00, C12N9/99

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61K35/80, A61P3/04, 3/06, 43/00, A23L1/30, 2/00, C12N9/99

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), BIOSIS (STN), MEDLINE (STN), EEMBASE (STN), JICST (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2003-160505 A (Lion Corp.), 03 June, 2003 (03.06.03), (Family: none)	4,11
X	JP 2000-72642 A (Lion Corp.), 07 March, 2000 (07.03.00), (Family: none)	4,11
A	WO 2002/22140 A1 (Takara Bio Inc.), 21 March, 2002 (21.03.02), Claim 6; page 6, line 27 & AU 880400 A & US 2004/29828 A1 & EP 1327448 A1	1-6,10-12

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
27 December, 2004 (27.12.04)Date of mailing of the international search report
18 January, 2005 (18.01.05)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/JP2004/018369**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 5-284937 A (Kabushiki Kaisha TAC Gijutsu Kagaku Kenkyusho), 01 November, 1993 (01.11.93), Table 3 (Family: none)	1-6,10-12
A	Dalin Ren et al., Study on Antihypertensive and Antihyperlipidemic Effects on Marine Algae, Fisher Science, 1994, Vol.60, No.1, pages 83 to 88, table 4	1-6,10-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/018369

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 7 – 9
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claims 7 to 9 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' A61K35/80, A61P3/04, 3/06, 43/00, A23L1/30, 2/00, C1
2N9/99

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' A61K35/80, A61P3/04, 3/06, 43/00, A23L1/30, 2/00, C1
2N9/99

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA(STN), BIOSIS(STN), MEDLINE(STN), EEMBASE(STN), JICST(JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2003-160505 A(ライオン株式会社)2003.06.03(ファミリーなし)	4, 11
X	JP 2000-72642 A(ライオン株式会社)2000.03.07(ファミリーなし)	4, 11
A	WO 2002/22140 A1(タカラバイオ株式会社)2002.03.21、請求項 6、 第6頁第27行&AU 880400 A&EP 1327448 A1&US 2004/29828 A1	1-6, 10-12

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27. 12. 2004

国際調査報告の発送日

18. 1. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

鶴見 秀紀

4C

8415

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
A	JP 5-284937 A(株式会社ティエーシー技術科学研究所) 1993.11.01, 表3(ファミリーなし)	1-6, 10-12
A	Dalin Ren et al, Study on Antihypertensive and Antihyperlipid emic Effects on Marine Algae, Fisher Science, 1994, Vol. 60, No. 1, pp. 83-88, Table 4	1-6, 10-12

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 7-9 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

請求の範囲7～9の発明は、人体の治療による処置方法に係わるのである。

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。